



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

Dottorato di Ricerca in

“Tecnologie Avanzate in Chirurgia”

AA 2009-2010

“Le endoprotesi esofagee nel trattamento endoscopico delle stenosi esofagee
maligne: attualità e sviluppo”

Dottorando

Tutor

Dr. Stefano Pontone

Prof. Adriano Redler

INTRODUZIONE

Il cancro dell'esofago rappresenta l'1% di tutte le patologie maligne con un'incidenza di 5 volte maggiore nella popolazione maschile rispetto a quella femminile. Esso rappresenta il nono tumore per frequenza nel mondo, con maggior impatto nei paesi in via di sviluppo. Ogni anno vengono diagnosticati nel mondo circa 12.000 nuovi casi¹. L'incidenza in Italia è di 5.28/100.000 abitanti nei maschi e 1.43/100.000 nelle femmine. La mortalità si aggira su un tasso crudo di 4.8/100.000. Le neoplasie esofagee sono a tutt'oggi fra quelle a prognosi più infausta. Il carcinoma dell'esofago in stadio precoce può passare inosservato. Quando il lume dell'esofago si riduce a < 14 mm, si manifesta la disfagia (difficoltà alla deglutizione o sensazione che il cibo si arresti durante il passaggio nell'esofago) che è il sintomo più comune. Il paziente inizialmente ha difficoltà con i cibi solidi, poi con quelli semisolidi e infine con i cibi liquidi e la saliva; questa progressione nel tempo suggerisce la presenza di un processo

maligno espansivo piuttosto che di uno spasmo, di un anello benigno o di una stenosi peptica. Il dolore toracico, di solito, si irradia al dorso.

La perdita di peso è pressoché costante anche quando il paziente ha un buon appetito. La compressione del nervo laringeo ricorrente può causare la paralisi di una corda vocale e la raucedine. La compressione dei nervi simpatici può causare la sindrome di Horner e la compressione nervosa in altre sedi può provocare dolore spinale, singhiozzo o paralisi del diaframma. Il versamento pleurico maligno o le metastasi polmonari possono causare dispnea. L'interessamento intraluminale del tumore può causare odinofagia, vomito, ematemesi, melena, anemia sideropenica, inalazione, tosse, ascessi polmonari e polmoniti. Gli altri sintomi possono includere la sindrome della vena cava superiore, l'ascite maligna e il dolore osseo.

Poiché l'esofago è drenato lungo tutta la sua lunghezza da un plesso linfatico, si può verificare una diffusione ai linfonodi giugulari interni, cervicali, sopraclavicolari, mediastinici e celiaci, con una linfadenopatia apprezzabile a tali livelli. Il tumore di solito metastatizza al polmone e al fegato e

probabilmente in sedi distanti (p. es., ossa, cuore, cervello, ghiandole surrenali, reni e peritoneo).

La strategia terapeutica del carcinoma gastro-esofageo è subordinata allo stadio della neoplasia al momento della diagnosi. Purtroppo, nella fase iniziale di malattia, che può durare anche molti anni, la sintomatologia è aspecifica, quando si manifesta con la disfagia, la diagnosi è quasi sempre posta tardivamente (60%), quando cioè la crescita endoluminale del tumore è imponente ed è possibile prevedere soltanto un trattamento di tipo palliativo.

La sopravvivenza media a 5 anni è, infatti, inferiore al 10%, pur avendo ottenuto un grado sensibile di miglioramento in 20 anni grazie ai miglioramenti tecnici ottenuti nella chirurgia (miglioramento della resecabilità e riduzione della morbidità e mortalità operatoria) ed alla comparsa della radio-chemioterapia neoadiuvante ed adiuvante. È ormai confermato da vari studi che lesioni estese oltre la parete traggono beneficio dalla terapia neoadiuvante. Tuttavia, questa forma tumorale ad alta malignità, prevede tassi elevati di mortalità (3-5%) e di complicanze (18-48%) nel caso di trattamento radicale.

Nel 70-75% dei casi le neoplasie dell'esofago sono rappresentate da carcinoma spino cellulari ed il rimanente 25-30% da adenocarcinomi soprattutto del tratto distale che insorgono su esofago di Barrett.

I fattori di rischio principali sono : alimentari (alcolismo, alimenti bollenti, eccessivo apporto di nitrosa mina e nitriti, scarso apporto di vit. A,C, riboflavina e di alcuni minerali tra i quali rame, zinco, molideno e manganese) ed ambientali (tabagismo, esposizione a radiazioni). Le condizioni favorenti sono: l'esofagite da caustici, l'acalasia, la papillomatosi, il reflusso gastroesofageo ed i tumori del distretto cervico-facciale. Le condizioni precancerose sono: l'esofago di Barrett (BE) e la tilosi. Non è previsto comunque, se non per l'esofago di Barrett, un programma di sorveglianza della categoria a rischio. Il BE è rappresentato dalla presenza di epitelio di tipo colonnare a livello dell'esofago distale. Tale trasformazione è dovuta ad un danno cronico provocato alla mucosa esofagea verosimilmente dal succo gastrico e dai Sali biliari che vengono a contatto con la mucosa. Nella storia naturale del BE, in caso di persistenza dell'insulto acido-alcalino in esofago, si

verifica una evoluzione progressiva da metaplasia colonnare, con iniziale sviluppo di ghiandole muco-secrnenti, fino alla classica caratterizzazione della metaplasia intestinale; dalla comparsa di alterazioni genetiche a livello ghiandolare trae origine la displasia, classificabile in: displasia a basso grado (LGD) e displasia ad alto grado (HGD). Si tratta di alterazioni con tassi di trasformazione neoplastica estremamente variabili, da 18% nelle forme con LGD, a 34% in presenza di HGD. In caso di displasia confermata è discriminante definirne con precisione il grading e, in casi selezionati, risulta indicata l'ablazione completa, con lo scopo di interrompere la sequenza displasia-cancro, inducendo la riepitelizzazione squamosa. Le tecniche endoscopiche disponibili in questo caso sono numerose e vengono classificate in termiche (fotocoagulazione laser, elettrocoagulazione mono-bipolare, heater probe, coagulazione con plasma di argon-APC), chimiche (terapia fotodinamica-PDT) e meccaniche (aspirazione chirurgica ad ultrasuoni-CUSA, mucosectomia).

Nel caso di neoplasia esofagea accertata l'intervento chirurgico (esofagectomia) rappresenta la strategia terapeutica d'elezione. È necessaria, poi, per la ricostruzione, la tubulizzazione dello stomaco con un'anastomosi esofagogastrica, l'interposizione del piccolo intestino o l'interposizione del colon. Le complicanze dell'intervento includono le fistole anastomotiche e le stenosi, il reflusso biliogastroesofageo e la sindrome da svuotamento (dumping syndrome). Purtroppo, per la quasi sempre tardiva diagnosi di tale patologia gli interventi palliativi pur non intervenendo in modo significativo sulla storia naturale della malattia assumono un ruolo importante per il miglioramento della qualità di vita. La resezione in blocco ha minori probabilità di essere curativa in quelli (1) con > 75 anni, (2) con un tumore esteso oltre la parete esofagea, (3) con metastasi linfonodali, (4) con una frazione di eiezione cardiaca < 40% e (5) con un volume di espirazione forzata < 1,5 L. Tuttavia, la chirurgia palliativa raggiunge dei risultati molto importanti: > 90% dei pazienti è in grado, infatti, di assumere una dieta liquida o solida.

Il trattamento endoscopico della disfagia ha lo scopo di migliorare la qualità di vita di un paziente che ha una aspettativa di vita residua e può anche integrare chemio o radioterapie che abbiano l'intento di indurre una remissione della neoplasia. In questo senso la scelta del trattamento endoscopico deve tener conto del tipo di paziente, della sede e dell'aspetto del tumore nonché delle scelte terapeutiche ulteriori mirando ad ottenere una alimentazione il più possibile fisiologica, con la migliore tollerabilità ed il minor rischio di complicanze immediate o tardive. Non consigliabile, se non per un iperalimentazione temporanea in previsione di un intervento di resezione, è ricorrere a sondini naso-gstrici. La gastrostomia, spesso praticabile dopo dilatazione della stenosi, ha un ruolo esclusivo nelle neoplasie dell'esofago cervicale prossimale a meno di 2 cm dallo sfintere esofageo superiore in associazione con la radioterapia o a seguito di una recidiva post-radioterapia.

La scelta tra laser ed endoprotesi si basa sulle caratteristiche e la sede della neoplasia tenendo anche conto delle complicanze specifiche delle metodiche. La laserterapia è più indicata in neoplasie con prevalenza di componente

vegetante. In alcuni casi di lesioni con componente polipoide può essere conveniente una iniziale demolizione della massa mediante elettroresezione con ansa diatermica. Un prolungamento dei benefici della ricanalizzazione mediante laserterapia si può ottenere con l'associazione di una o più sedute di brachiterapia (radioterapia intraluminale). Per poter posizionare una protesi deve essere presente una stenosi che determini almeno una disfagia di grado 3-4 (Tab 1). Scopo è quello di migliorare la disfagia definitivamente, senza dislocazione, ostruzione alimentare, perforazione o dolore (Tab. 2). Scopo è quello di migliorare la disfagia definitivamente, senza dislocazione, ostruzione alimentare, perforazione o dolore².

0. Dieta libera
1. Disfagia con alcuni cibi solidi
2. Passaggio cibi semi-solidi
3. Passaggio solo liquidi
4. Disfagia completa

Tabella 1 - Scoring della disfagia.

Immediate	Precoce	A distanza
Ab ingestis	Sanguinamento	Ostruzione da crescita tumorale (ingrowth - overgrowth)
Stenosi tracheale	Dolore	Ostruzione da alimenti
Dislocazione	Nausea	Migrazione
Lacerazione esofago	Dislocazione	Sanguinamento
-	-	Fistola

Tabella 2 - Complicanze post-posizionamento stent.

LE ENDOPROTESI

L'introduzione nella pratica clinica delle protesi metalliche autoespandibili e più di recente delle protesi plastiche autoespandibili, ha modificato negli ultimi anni, l'approccio al trattamento endoscopico delle stenosi esofagee e ne ha esteso le indicazioni. Un gran numero di pubblicazioni verte proprio su questi argomenti e si affianca a diversi studi che riguardano tecniche ormai consolidate. Ad oggi esistono 11 modelli principali di stent che si distinguono fondamentalmente per il rivestimento, non rivestite (PMA-nr), rivestite completamente (PMAcr), o parzialmente (PMA-pr), e per il materiale con cui è costruito lo scheletro, in metallo (Nitinol o acciaio) o in polimeri plastici (PPA).

Il materiale di costruzione merita un reale approfondimento. In molti casi (come una recidiva esofagea su terreno di radioterapia, o come una stenosi biliare postoperatoria ligata) la forza di espansione richiesta alla protesi per ottimizzare la canalizzazione è notevole. Non sempre riesce un posizionamento ottimale della protesi a cavaliere del punto di massima strettura del lume, cosicché la forza di espansione viene in parte dispersa. Le ricoperture riducono

di molto la capacità di ancoraggio, e quindi si richiede una maglia con forza radiale d'espansione più vigorosa. All'inizio i fili d'acciaio, intrecciati o annodati, sembravano il materiale più opportuno. La comparsa del Nitinol, lega metallica lavorabile come un filo, che, se, opportunamente trattata con l'esposizione al calore, mantiene memoria della sua forma ha introdotto una variante che rapidamente ha conquistato l'attenzione di numerosi Produttori. La facilità della lavorazione, e il relativo basso costo del materiale impiegato, non solo ha permesso di variare le estremità delle protesi, di renderle più flessibili nei sistemi d'introduzione, ma soprattutto ha consentito di adattare il cilindro ad alcune curve dell'intestino. Una lega di acciaio-cobalto ha parzialmente risolto il problema dell'eccessiva rigidità delle prime protesi costruite, permettendo una discreta flessibilità all'acciaio.

Altre caratteristiche che le differenziano sono la forza radiale esercitata, la flessibilità, l'intreccio della maglia ed il materiale con cui è costruita, l'entità dell'accorciamento dopo la dilatazione, il diametro. Ma queste sembrano essere meno importanti per l'outcome clinico. Ormai molti studi randomizzati hanno

stabilito definitivamente la superiorità delle protesi auto espandibili nei confronti delle protesi di plastica non autoespandibili. In ogni caso, nelle stenosi maligne si devono utilizzare protesi auto espandibili.

PROTESI METALLICHE AUTOESPANDIBILI

La principale caratteristica che le differenzia è il rivestimento: ricoperte, parzialmente ricoperte, scoperte (Fig. 1 - 2). Quasi tutti gli studi riguardano il confronto tra PMA-nr e PMA-pr. Non ci sono ancora sufficienti studi di confronto con le PMA-cr da qualche anno presenti nel mercato (Niti-S, Tae Woong, Corea) che a fianco della possibilità di una sicura rimozione, presentano teoricamente una maggiore possibilità di dislocazione. La recidiva di disfagia dovuta all'ingrowth tumorale è il maggior inconveniente delle PMA-nr (5-6). Vakil et al⁴ in uno studio multicentrico su 62 pazienti riporta un tasso di reinterventi maggiore con le PMAnr (27% vs. 0%, $P=0,002$) così come un

maggiore ingrowth tumorale (30 vs 3%, $P=0,005$). Non sono statisticamente diverse la dislocazione, la palliazione della disfagia, il performance status. Qualora sia presente una compressione tracheale bisogna tener presente il rischio di determinare una stenosi serrata dopo la dilatazione della protesi; in questi casi è indicato l'uso di protesi con calibro ridotto (12 mm) o addirittura lo stent potrebbe essere controindicato. Un secondo stent tracheale determinerebbe una fistolizzazione precoce dell'esofago.

I MATERIALI

Le prime leghe utilizzate nella costruzione degli stent furono in acciaio inossidabile, in particolare, l'acciaio 304 e 317L con diverse percentuali di ferro, cromo e molibdeno; quest'ultimo aiuta a stabilizzare la struttura cristallografica e a determinare le caratteristiche fisiche. Il processo finale di elettropulitura rimuove la maggior parte degli elementi dalla superficie del metallo lasciando

un'alta concentrazione di cromo; dopo l'esposizione all'aria e la sterilizzazione, uno strato di pochi nanometri di spessore stabilizza la superficie e previene altre ossidazioni. I difetti di superficie e le tracce di elementi possono causare alterazioni proteiche e influenzare reazioni cellulari.

Altri materiali impiegati nella costruzione degli stent sono il titanio e il Nitinol (lega in nichel-titanio). Il titanio è un elemento metallico ben conosciuto per la sua resistenza alla corrosione (quasi quanto il platino) e per il suo alto rapporto resistenza/peso. È leggero, duro, con una bassa densità (il 40% di quella dell'acciaio). Quando è allo stato puro, è abbastanza duttile, lucido, di colore bianco metallico.

Il titanio è resistente come l'acciaio ma del 45% più leggero. Il titanio è molto impiegato in ambito medico-chirurgico; è inoltre utilizzato come lega. Il Nitinol invece è, una lega superelastica composta da nichel-titanio, appartiene alla categoria dei metalli a "memoria di forma" (Shape Memory Alloys, SMA's, o LMF).

I materiali a memoria di forma rappresentano una classe di materiali metallici dalle particolari proprietà meccaniche. In particolare, con il termine leghe a memoria di forma si indica un'ampia classe di leghe metalliche, scoperte abbastanza recentemente, che hanno come caratteristica principale quella di essere in grado di recuperare una forma macroscopica pre-impostata per effetto del semplice cambiamento della temperatura o dello stato di sollecitazione applicato, sono cioè capaci di subire trasformazioni cristallografiche reversibili, in funzione dello stato tensionale e termico. Quando una SMA è al di sotto della sua temperatura di trasformazione, può essere deformata abbastanza facilmente; se riscaldiamo, però, il materiale sopra la temperatura di trasformazione, subentra un cambio nella struttura cristallina che causa il ritorno alla forma originaria e sviluppa una forza notevole. In particolare, le SMA subiscono una trasformazione di fase cristallina quando sono portate dalla loro configurazione più rigida ad alta temperatura, alla configurazione a più bassa energia e temperatura. Oltre alla caratteristica di reversibilità termica della deformazione, le LMF presentano anche altre caratteristiche, quali il

comportamento superelastico, che ha moltiplicato le possibilità d'impiego, e la capacità di generare elevate forze in fase di recupero della forma. Una maggiore flessibilità e un posizionamento più preciso in segmenti angolati sono favoriti dall'introduzione di un cuore di platino all'interno del filo di Nitinol: questo materiale è chiamato Platinol.

Recentemente è comparsa anche una nuova lega di Cobalto-Bicromato di potassio-Nichel che dà una combinazione ad alta resistenza, duttile e con buone proprietà meccaniche chiamata Elgiloy. I rivestimenti delle protesi hanno sempre costituito un grande interesse per la ricerca della "protesi perfetta": essendo gli stent metallici costituiti essenzialmente da una maglia, seppur di forma diversa, e con "buchi" di differente diametro, sono soggetti alla crescita del tessuto neoplastico attraverso la loro struttura (ingrowth degli Autori anglosassoni). Una ricopertura, purché duratura nel tempo, permette di ovviare a questo problema. Tale rivestimento, e ciò è immediatamente intuitivo, abbassa la capacità di fissaggio alla parete viscerale della forza radiale di cui sono dotati gli stent.

Al contrario, una relativamente bassa capacità di fissaggio, permette la possibilità di una successiva estrazione della protesi, è ciò è ricercato negli stent atti all'impiego nella terapia temporanea di stenosi benigne. Questa ricerca altalenante non è ancora terminata, alcuni materiali precocemente comparsi (come il lattice o il silicone) per vari motivi non si sono mostrati così ideali nel tempo. Attualmente i materiali da ricopertura più largamente usati sono di polietilene tereftalato (PET) e di politetrafluoroetilene (PTFE) e il poliuretano (PU) utilizzato solo in pochi casi. Il PET è un polimero composto di lunghe catene di glicole e acido tereftalico: la sua buona forza di espansione deriva dall'alta dissociazione di energie dei legami covalenti delle catene del polimero. Esso possiede un'elevata energia di superficie e una conformazione delle maglie knitted warp o weft o woven, cioè una tessitura disposta nello spazio in longitudinale o trasversale che rende il materiale elastico. Il PTFE è composto di catene di carbonio saturate con fluoro; a causa della maggiore grandezza degli atomi di fluoro rispetto a quelli di carbonio, nonché della curva di 180° delle catene ogni tredici atomi di carbonio, la struttura finale risulta alquanto rigida e

chimicamente stabile, il che spiega alcune caratteristiche di questo polimero, come il basso coefficiente di frizione, l'elevato punto di fusione e la bassa energia di superficie. Tali aspetti fisici del polimero si correlano con alcune proprietà biologiche, come la modesta reazione tissutale. Il PU, diversamente da PET e PTFE, possono essere rigidi o morbidi secondo la loro composizione; quelli correntemente usati sono elastomeri e pertanto hanno catene polimeriche con segmenti alifatici morbidi e uretanici rigidi. Rispetto al passato, i poliuretani sono stati abbandonati per la loro bassa biodegradabilità; quelli attuali hanno una maggiore bio-degradabilità. Le caratteristiche fondamentali sono la porosità del materiale, l'espansione circa sei volte il diametro in chiusura, l'elevata energia di superficie. A proposito della reazione tissutale si sa poco, in considerazione del limitato uso di quest'impianto.

Un altro particolare di primaria importanza nell'uso delle protesi metalliche è la loro "costrizione" all'interno di un catetere che ne permetta il rilascio all'interno del segmento intestinale interessato. In linea di principio le protesi metalliche sono caricate attorno ad un catetere porta filo-guida, costrette all'interno di un

catetere veicolante, più corto del catetere portante, che una volta retracts libera la protesi dalla sua estremità distale. Ciò non favorisce l'impiego del solo controllo endoscopico nel rilascio della protesi, che quindi spesso richiede un controllo fluoroscopico accessorio. Alcuni produttori hanno ovviato a questo problema ora legando letteralmente con una maglia di filo la protesi al catetere portante, altri sezionando in modo diverso il catetere costringitore, per favorire un rilascio comunque prossimale della protesi. La comparsa di protesi con introduttori così sottili da scivolare attraverso il canale biptico di vari endoscopi ha reso popolare l'uso di marcatori colorati e guaine costringitrici in parte trasparenti per facilitare un controllo solo endoscopico della protesi. Non sempre tali escamotage paiono ben efficaci. Certamente le protesi through the scope consentono con maggior facilità di essere posizionate con il solo controllo endoscopico. La qualità, la flessibilità e l'affidabilità dell'introduttore devono essere di primaria importanza nella scelta di questo o quel modello. Purtroppo in questi casi sovente la pubblicità è ingannevole, e solo un ripetuto uso di quel particolare stent, può definire la bontà del suo sistema d'introduzione.

Flessibilità e portanza sono inversamente proporzionali, e non sempre l'uso di un filo-guida più rigido, può compensare una troppo scarsa portanza.

Il diametro del catetere introduttore introduce una terza variabile. Talvolta la scelta di una protesi leggermente più sottile ma contenuta in un catetere costrittore molto flessibile e con discreta portanza, è più valida della scelta di una protesi un poco più larga o un poco più lunga ma contenuta in un costrittore di diametro maggiore e scarsamente flessibile.

PROTESI PLASTICHE AUTOESPANDIBILI

Sono comparse da qualche tempo sul mercato con la caratteristica di essere facilmente rimovibili perché totalmente ricoperte (Polyflex, Boston Scientific, Natick, MA)(Fig. 3). Rispetto le PMA presentano però lo svantaggio che bisogna montarle sull'applicatore al momento dell'uso, e che lo stesso applicatore ha un calibro superiore (12-14 mm). In letteratura gli Autori concordano sull'efficacia

di tali protesi nel palliare la disfagia, ma la maggior parte denuncia una incidenza maggiore di complicanze in particolare la dislocazione^{5,6} (fino al 29%).

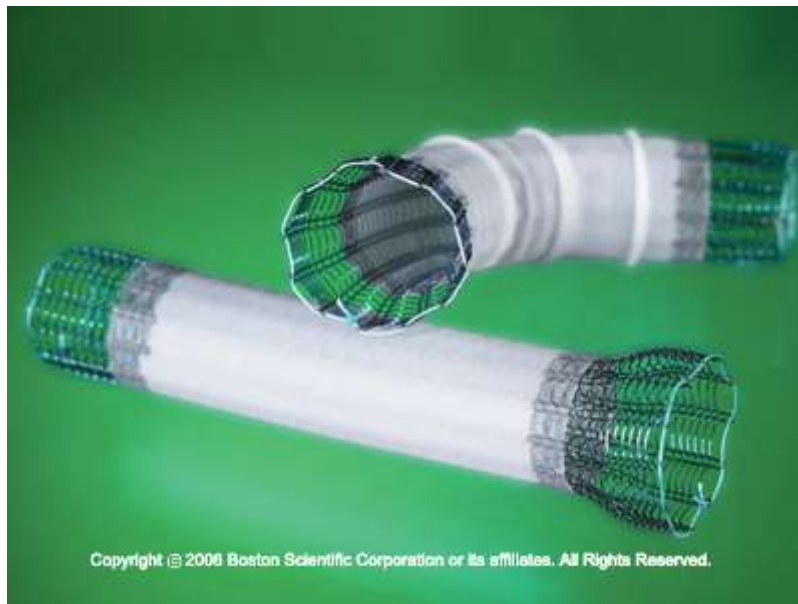


Figura 1 - Ultraflex™ Esophageal NG Stent System.



Figura 2 - WallFlex® Fully and Partially Covered Esophageal Stents.

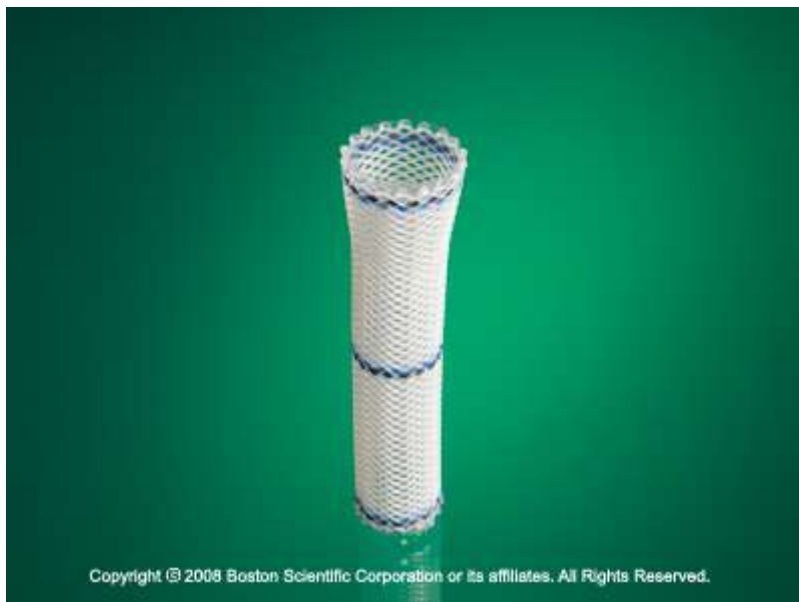


Figura 3 - Polyflex® Esophageal Stent.

Alcuni lavori ripropongono i risultati delle protesi metalliche autoespandibili (SEMS) nel trattamento palliativo del carcinoma esofago-cardiale confermando i dati della letteratura meno recente^{7,8}. Uno studio retrospettivo di Mosca et al⁹ ha comparato l'utilizzo delle protesi plastiche alle SEMS nel carcinoma esofago-cardiale¹⁰. L'analisi comparativa dei risultati conferma che le SEMS sono da preferire alle protesi plastiche per la semplicità d'impianto ed il minor rischio di complicanze immediate nel confronto con le tradizionali protesi plastiche. L'utilizzo delle protesi plastiche autoespandibili è stato esteso oltre che alle stenosi maligne¹¹ anche alle stenosi benigne refrattarie alla dilatazione.

Due studi hanno confrontato due diversi tipi di SEMS nel cancro esofageo. Riccioni et al.¹² hanno confrontato l'utilizzo delle protesi Ultraflex ricoperte e delle Esophacoil in 50 pazienti con carcinoma esofageo inoperabile riportando risultati comparabili tra i due tipi di protesi in termini di successo tecnico, riduzione della disfagia, complicanze immediate e a distanza e sopravvivenza. Analoghi risultati sono stati ottenuti da Sabbarwal et al¹³ nel confronto tra Ultraflex ricoperte e Flamingo Wallstent ricoperte. Molti studi randomizzati

hanno stabilito definitivamente la superiorità delle protesi auto espandibili vs le protesi di plastica non autoespandibili³. Le moderne protesi autoespansibili sono relativamente facili da posizionare e costituiscono in molti casi l'unico trattamento possibile. Bisogna però non solo applicare una corretta procedura e conoscere le giuste indicazioni, ma anche avere ben presenti le possibili complicanze per evitarle o, una volta comparse, riconoscerle tempestivamente e saperle trattare.

SEDE DELLA LESIONE

Oltre alle controindicazioni assolute e relative legate alla procedura (Tab. 2), bisogna considerare la sede ove bisogna posizionare le endoprotesi. Due sono le sedi critiche nel posizionamento: quella cervicale e quella cardiaca. A livello cervicale le protesi sono più difficili da posizionare e gravate da un maggior numero di complicanze: dolore e sensazione di corpo estraneo, fistola esofago tracheale, inalazione, dislocazione. Generalmente viene raccomandato di

posizionare lo stent 2 cm al di sotto dello sfintere esofageo superiore, ma è stato riportato in letteratura che in pazienti con neoplasia cervicale, in alcuni casi, è possibile posizionare lo stent anche a livello del piano delle corde vocali. A livello cardiale le complicanze più frequenti sono:

1. Perforazione per decubito del calice protesico quando lo stent si posiziona orizzontalmente → posizionare lo stent più prossimalmente.
2. Dislocazione per mancanza di ancoraggio distale → utilizzare stent con diametro maggiore.
3. Esofagite per il reflusso gastrico → utilizzare stent con valvola antireflusso.

Ne esistono in commercio diversi modelli, ma i dati disponibili sono estremamente controversi e contrastanti.

Gravi disturbi della coagulazione (INR > 1,5plts < 50.000)
Recente seduta di radio/chemioterapia (3-6 settimane)*
Massivo coinvolgimento neoplastico dello stomaco*
Occlusione intestinale da carcinosi peritoneale
Spettanza di vita < a 4 settimane
Stenosi al di sopra del SES
Compressione tracheale grave

Tabella 3 - Controindicazioni assolute e relative al posizionamento di endoprotesi esofagee.

FISTOLE NEOPLASTICHE

Le fistole esofagee maligne normalmente si sviluppano per infiltrazione e necrosi tumorale o come complicanza della radioterapia. Esistono molti lavori prospettici che riportano un successo nella chiusura della fistola del 70% -100% e un'incidenza di complicanze tra il 10 e il 30%¹⁴. Shin¹⁰ in 61 pazienti riferisce un successo in 49 ma in 10 ha dovuto posizionare in contemporanea uno stent tracheale. Nel follow-up un terzo dei pazienti ha rappresentato la fistola. La

sopravvivenza mediana è stata di 3 mesi (1-56 settimane). Il posizionamento di stents esofago-gastrici rappresenta una sicura ed efficace alternativa terapeutica alla chirurgia nel trattamento di fistole e delle perforazioni. Le protesi metalliche rivestite autoespandibili (SEMS) e recentemente quelle rivestite espandibili in plastica (SEPS) vengono utilizzate sempre più di frequente; il loro successo è correlato al basso costo, alla possibilità di rimozione, anche se è stata descritta una maggiore incidenza di migrazione. Ott¹⁵ e Radeck¹⁶ riportano una migrazione delle SEPS rispettivamente del 37%(13/35 pz.) e del 20,5%(8/39 pz.). Ciò potrebbe essere causato dal completo rivestimento dello stent con una membrana in silicone che impedisce l'ingrowth all'interno dello stent. Nello studio di Hunerbein¹⁷ il trattamento protesico è stato effettuato in 9/19 pazienti con leakages anastomotici, con un successo dell'89% (8/9 pz.) ed un tempo medio di rimozione dello stent di 4 settimane. Questi pazienti, comparati con altri gruppi di trattamento hanno ripreso l'alimentazione più precocemente (11 vs 23 giorni) e hanno avuto un periodo di ospedalizzazione più breve (35 vs 57). Gelbmann¹⁸ registra un

successo del 78% (7/9 pz. con leakage) con una incidenza di migrazione del 33%(3/7 pz). La rimozione dello stent è avvenuta dopo 19 settimane. Ott, riporta la riparazione primaria del difetto nel 91,6%(11/12 pz.) con migrazione nel 33% dei casi (4/12). Considerata l'assenza di alternative, il posizionamento di una protesi ricoperta è il trattamento di scelta nelle fistole esofagea maligne. La qualità dell'evidenza è moderata e il grado della raccomandazione alta.

MATERIALI E METODI

Nel periodo compreso tra il Gennaio 2007 ed il Gennaio 2010, abbiamo arruolato nel nostro studio 17 pazienti (age range 45-82, maschi 13), presentatisi presso il nostro Dipartimento e affetti da neoplasia esofagea maligna non resecabile. Sono stati arruolati solamente i pazienti che presentavano una disfagia completa od una parziale ostruzione al passaggio dei solidi. I criteri di esclusione sono rappresentati nella Tabella 3. Tutti i pazienti arruolati: hanno dato il loro consenso informato al trattamento ed alla analisi dei dati relativi ed

hanno eseguito gli accertamenti di routine per la stadiazione della formazione neoplastica e completato il follow-up richiesto.

In tutti i pazienti il posizionamento dello stent esofageo è stato eseguito in ambiente protetto e durante ricovero ospedaliero. La procedura è stata completata in sedazione profonda con assistenza anestesiologicala in una sala predisposta per la radiologia interventistica. Tutte le complicanze precoci e tardive sono state registrate per una corretta analisi dei dati.

Sono state posizionate protesi esofagee differenti a seconda della estensione del tratto stenotico e delle caratteristiche della regione esofagea interessata.

RISULTATI

Tra i 17 pazienti arruolati per lo studio sono stati diagnosticati: nove casi di carcinoma epidermoidale, quattro casi di adenocarcinoma esofago-cardiale; due casi di recidiva neoplastica su anastomosi dopo gastrectomia totale ed due casi di infiltrazione esofagea secondaria a carcinoma polmonare. Tutti i pazienti presentavano al momento del trattamento un marcato decadimento delle condizioni generali di salute ed una disfagia completa. Le endoprotesi utilizzate per il trattamento endoscopico sono state di due tipi: Ultraflex e WallFlex.

Nello stenting con Ultraflex abbiamo ottenuto un efficace posizionamento dello stent non ricoperto nel 94% dei casi, ma nel 25% è stata necessaria una successiva dilatazione pneumatica per ottenere il completo dispiegamento endoluminale della protesi.

L'impiego dello stent WallFlex ha consentito un adeguato posizionamento dello stent in tutti i casi trattati.

Le complicanze relative alle diverse protesi utilizzate sono descritte nella tabella 4.

Tabella 4. Complicanze precoci e tardive nel posizionamento di stent endoscopici a livello esofageo.

Complicanze	Ultraflex	WallFlex
Occlusione (tumore)	20%	21%
Polmoniti ab ingestis	5%	-
Perforazione	-	2%
Dislocazione	-	5%
Dolore	-	17%
Sanguinamento	3%	-
Dislocazione	5%	-

CONCLUSIONI

Si può affermare che la ricanalizzazione mediante protesi autoespandibile, in presenza di stenosi neoplastica esofagea, è ormai una consolidata alternativa agli interventi chirurgici derivativi palliativi. Essa, pur non influenzando

l'evoluzione naturale del tumore, raggiunge lo scopo, quale trattamento palliativo definitivo, di apportare un miglioramento della qualità di vita residua al paziente oncologico non più trattabile chirurgicamente. Le cure palliative, pur partendo dalla consapevolezza che si rivolgono a malati non destinati alla guarigione, né alla cronicità, bensì avviati verso la fine della vita, possono a giusto titolo rivendicare il loro orientamento alla salute, non meno dei trattamenti curativi e riabilitativi. Saper guardare nella direzione della morte arricchisce il concetto stesso di salute. La salute, infatti, non è piena se è costruita sulla rimozione della morte, se esclude il naturale procedere della vita organica verso la fine. Al contrario, la salute che sappia guardare in faccia la morte, e assumerla, si orienta a sublimarsi nella "Grande Salute" (Nietzsche).

BIBLIOGRAFIA

1. Raijman I. Expandable metal stents for malignant esophageal obstruction. Tech Gastr End Vol 3, Issue: 2 April, 2001.

2. Sharma P, Kozarek R, and the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Role of esophageal stents in benign and malignant diseases Am J Gastroenterol 2010;105:258-273.
3. Eickhoff A, Knoll M, Jakobs R et al. Self-expanding metal stents versus plastic prostheses in the palliation of malignant dysphagia: long-term outcome of 153 consecutive patients. J Clin Gastroenterol 2005;39:877-85.
4. Vakil N, Morris AI, Marcon N et al. A prospective, randomized, controlled trial of covered expandable metal stents in the palliation of malignant esophageal obstruction at the gastroesophageal junction. Am J Gastroenterol 2001;96:1791-6.
5. Dua KS, Vleggaar FP, Santharam R et al. Removable selfexpanding plastic esophageal stent as a continuous, nonpermanent dilator in treating refractory benign esophageal strictures: a prospective two-center study. Am J Gastroenterol 2008;103:2988-P94.

6. Hair CS, Devonshire DA. Severe hyperplastic tissue stenosis of a novel biodegradable esophageal stent and subsequent successful management with high-pressure balloon dilation. *Endoscopy*. 2010;42 Suppl 2:E132-3.
7. Dormann AJ, Eisendrath P, Wigglinghaus B et al. Palliation of esophageal carcinoma with a new self-expanding plastic stent . *Endoscopy* 2003;35:207-11.
8. Conio M, Repici A, Battaglia G et al. A randomized prospective comparison of self-expandable plastic stents and partially covered self-expandable metal stents in the palliation of malignant esophageal dysphagia. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2667-77.
9. Mosca F, Consoli A, Stracqualursi A, Persi A, Portale TR. Comparative retrospective study on the use of plastic prostheses and self-expanding metal stents in the palliative treatment of malignant strictures of the esophagus and cardia. *Dis Esophagus* 2003;16(2):119-25.
10. Shim CS, Jung IS, Bhandari S, Ryu CB, Hong SJ, Kim JO, Cho JY, Lee JS, Lee MS, Kim BS. Management of malignant strictures of the cervical

esophagus with a newly-designed self-expanding metal stent.

Endoscopy 2004 Jun;36(6):554-7.

11. Triester SL, Fleischer DE, Sharma VK. Failure of selfexpanding plastic stents in treatment of refractory benign esophageal strictures. Endoscopy 2006;38:533-7.
12. Riccioni ME, Shah SK, Tringali A, Ciletti S, Mutignani M, Perri V, Zuccala G, Coppola R, Costamagna G. Endoscopic palliation of unresectable malignant oesophageal strictures with selfexpanding metal stents: comparing Ultraflex and Esophacoil stents. Dig Liver Dis 2002 May;34(5):356-63.
13. Sabharwal T, Hamady MS, Chui S, Atkinson S, Mason R, Adam A. A randomised prospective comparison of the Flamingo Wallstent and Ultraflex stent for palliation of dysphagia associated with lower third oesophageal carcinoma. Gut 2003 Jul;52(7):922-6.

14. Dumonceau JM, Cremer M, Lalmand B et al. Esophageal fistula sealing: choice of stent, practical management, and cost. *Gastrointest Endosc* 1999;49:70-8.
15. Ott C, Ratiu E, Endlicher E. Self-expanding Poliflex plastic stents in esophageal disease: various indications, complications and outcomes. *Surg Endosc* 2006; pp1-7.
16. Radeck K, Gerken G, Treichel U. Impact of a self-expanding, plastic esophageal stent on various esophageal stenoses, fistulas, and leakages: a single-center experience in 39 patients. *Gastrointest Endosc* 2005;61:812-818.
17. Huhnerbein M, Stroszczyński C, Moesta KT. Treatment of thoracic anastomotic leaks after esophagectomy with selfexpanding plastic stents. *Ann Surg* 2004;240:801-7.
18. Gelbmann CM, Ratiu NL, Rath HC. Use of self-expandable plastic stents for the treatment of esophageal perforations and symptomatic leaks. *Endoscopy* 2004;36:695-9.